

Bortezomib associé au melphalan et prednisone dans le traitement de première intention du myélome multiple

Nathalie Letarte

Titre de l'article : Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Eng J Med 2008;359:906-17¹.

Auteurs : San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M et coll.

Commenditaires : Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development et Millenium Pharmaceuticals.

Cadre de l'étude : Il s'agit de la publication des résultats de l'étude VISTA étudiant l'effet du bortezomib utilisé en association avec le melphalan et la prednisone dans le traitement de première intention des patients atteints du myélome multiple non admissibles à une chimiothérapie intensive avec le soutien de cellules souches hématopoïétiques. Six cent quatre-vingt-deux (682) patients ont été recrutés dans 22 pays d'Europe, d'Asie et d'Amérique entre décembre 2004 et septembre 2006.

Devis : Essai clinique de phase III, à répartition aléatoire, ouvert, multicentrique avec groupe témoin.

Patients : Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, non traité, symptomatique avec une maladie mesurable, qui ne sont pas candidats à une chimiothérapie intensive avec le soutien de cellules souches à cause de l'âge ou de la présence de comorbidités.

Interventions : Les patients ont été assignés aléatoirement à recevoir le melphalan (9 mg/m²) et la prednisone (60 mg/m²) par voie orale une fois par jour aux jours 1 à 4, seuls ou en combinaison avec le bortezomib (1,3 mg/m²) IV aux jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32 d'un cycle de 6 semaines pour les cycles 1 à 4, puis aux jours 1, 8, 22 et 29 des cycles 5 à 9 (durée totale de 54 semaines pour les deux groupes).

Points évalués : L'objectif principal était d'évaluer le laps de temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie. Les objectifs secondaires étaient le taux de réponse complète, la durée de la réponse, le temps écoulé avant le traitement suivant du myélome et la survie globale. Des analyses de sous-groupes post hoc ont également évalué l'efficacité du bortezomib chez des patients associés à des facteurs de mauvais pronostic : patients âgés de plus de 75 ans, patients avec une fonction rénale

altérée (clairance créatinine < 60 ml/minute) et patients avec un certain profil cytogénétique (délétion 17p ou translocations t(4;14) ou t(14;16)).

Résultats : Trois cent quarante-quatre (344) patients ont été répartis aléatoirement dans le groupe bortezomib et 338 dans le groupe témoin. Les caractéristiques des patients étaient bien équilibrées dans les deux groupes. Le laps de temps médian jusqu'à la progression de la maladie était de 24 mois pour le groupe bortezomib et de 16,6 mois pour le groupe témoin (Hazard ratio (HR) : 0,48, p < 0,001), selon les investigateurs. Les taux de réponse complète ont été de 30 % et de 4 % pour les groupes bortezomib et témoin respectivement (p < 0,001). Le laps de temps médian avant une deuxième thérapie pour le myélome a été de 20,8 mois pour les patients du groupe témoin mais n'a pas été atteint pour le groupe bortezomib (p < 0,001). Après un suivi médian de 16,3 mois, la survie médiane n'avait pas encore été atteinte pour les deux groupes, mais il semble y avoir un avantage en faveur du bortezomib (HR = 0,61, p = 0,008). Les analyses de sous-groupes chez les patients associés à des facteurs de mauvais pronostics ont démontré que les patients âgés avaient un taux de réponse complète (p = 0,29) et une survie médiane légèrement diminués (p = 0,17). Il n'y avait pas non plus de différences statistiquement significatives pour les autres résultats cliniques chez les patients ayant une fonction rénale altérée et les patients dont la cytogénétique les vulnérabilisait. Le nombre de cycles médians reçus était de huit dans le groupe bortezomib et de sept dans le groupe témoin. Les patients ont reçu 99 % de la dose de melphalan et de prednisone dans les deux groupes. On ne mentionne pas les réductions de doses effectuées dans le groupe bortezomib. Les effets indésirables hématologiques étaient similaires dans les deux groupes. La neuropathie périphérique a été rapportée plus souvent dans le groupe bortezomib, tout comme les effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée). Quinze pour cent des patients du groupe bortezomib et 14 % du groupe témoin ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables.

Nathalie Letarte, B.Pharm., M.Sc., DESG, BCOP, est pharmacienne en oncologie au CHUM, Hôpital Notre-Dame

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?	Oui. Une stratification a été effectuée en fonction du taux de β_2 -microglobulines, de l'albumine sérique et de la région géographique. Il n'est pas mentionné si l'aléation avait été centralisée.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?	Oui.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?	Oui.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	Oui, les résultats de l'évaluation du laps de temps avant la progression et de la survie ont été calculés selon l'intention de traiter. Par contre, les résultats des mesures du taux de réponse ont été présentés par protocole (<i>per protocol analysis</i>).
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?	Non. Les résultats thérapeutiques évalués étaient toutefois objectifs. Les données étaient révisées par un comité central et les analyses étaient effectuées par un laboratoire central.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	Oui.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?	Les patients qui souffraient d'une atteinte osseuse pouvaient recevoir des biphosphonates. Toutefois, ces données ne sont pas rapportées pour aucun des groupes.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Une différence de 7,4 mois de survie sans progression est cliniquement significative. On note également un avantage de survie en faveur du groupe bortezomib.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Les différences entre les 2 groupes sont statistiquement significatives et consistantes dans les résultats thérapeutiques évalués.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	Oui. Actuellement, les patients non admissibles à la chimiothérapie intensive reçoivent du melphalan et de la prednisone avec ou sans thalidomide, médicament non commercialisé au Canada. Cette nouvelle combinaison s'avère supérieure à la thérapie conventionnelle du melphalan associé à la prednisone.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?	Oui. Les résultats sont très intéressants. La toxicité du bortezomib est toutefois importante. Les auteurs mentionnent que des analyses de qualité de vie ont été effectuées mais les résultats ne sont pas présentés.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs?	Oui.

Tableau I. Résumé des résultats

Résultats ¹	Groupe Bortezomib (n=344)	Groupe Témoin (n=338)	
Temps écoulé jusqu'à la progression*	24 mois	16,6 mois	p<0,001 HR=0,48
Taux de réponse (<i>per protocole</i>) [±]	(n=337)	(n=331)	
• Réponse partielle et complète	71 %	35 %	p<0,001
• Réponse complète	30 %	4 %	p<0,001
Durée de la réponse [±]	(n=337) 19,9 mois	(n=331) 13,1 mois	NR
Temps écoulé avant une 2 ^e thérapie *	Non atteint	20,8 mois	p<0,001
Survie globale * (après un suivi médian de 16,3 mois)	Non atteinte	Non atteinte	p=0,008 HR=0,61

HR : Rapport de risques (hazard ratio) ; NR : non rapporté

*: Résultats présentés selon l'intention de traiter, selon les critères de European Group for Blood and Marrow Transplantation ;

± : Résultats présentés par protocole (*per protocol analysis*), selon les critères de European Group for Blood and Marrow Transplantation.

Discussion

Le myélome multiple est un cancer hématopoïétique caractérisé par une prolifération de plasmocytes, de paraprotéines dans le sérum et les urines et par l'atteinte de différents organes cibles (os, rein, sang). L'âge médian des patients au moment du diagnostic est de 70 ans, et 90 % d'entre eux sont âgés de plus de 40 ans². Actuellement, le traitement standard administré aux patients atteints d'un myélome multiple demeure un traitement d'induction suivi d'une chimiothérapie intensive associée à un soutien de cellules souches hématopoïétiques (communément appelé autogreffe). Toutefois, plusieurs patients ne peuvent recevoir ce traitement à cause de comorbidités, d'un faible statut de performance ou de l'âge (> 65 ans). Ces derniers reçoivent alors un traitement de chimiothérapie conventionnelle, dont l'un est utilisé depuis des décennies, qui consiste en une combinaison de melphalan et de prednisone^{2,3}. Bien que la majorité des patients obtiennent une réponse à une thérapie de première intention, la progression de la maladie est quasi inévitable. Des thérapies de deuxième ou troisième lignes peuvent entraîner des réponses cliniques, mais habituellement de plus courte durée que la première réponse. Ainsi, le myélome multiple demeure une maladie incurable pour la quasi-totalité des individus affectés^{2,3}. Au Canada, on estime que 2 100 nouveaux cas seront diagnostiqués en 2008, dont 300 chez les hommes au Québec, et que 1 350 personnes en mourront⁴.

L'étude VISTA visait à évaluer les avantages de l'ajout du bortezomib à la thérapie habituelle¹. Cette étude a utilisé un protocole de recherche adéquat, la répartition aléatoire, l'essai ouvert, multicentrique, avec groupe témoin, où le biais de sélection a été réduit au maximum. Les caractéristiques des patients recrutés étaient bien équilibrées dans les deux groupes et représentent assez bien la population que l'on traite dans cette indication. La majorité des patients était âgée de 65 à 75 ans.

Les résultats présentés au tableau I sont probants. On note une différence de 7,4 mois dans le laps de temps médian avant la progression et un avantage de survie pour le bortezomib. Les taux de réponse ont été mesurés selon les critères de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation. Les taux de réponse complète et partielle sont deux fois plus importants pour le groupe bortezomib. Autrement dit, il faudrait traiter trois patients afin d'obtenir au moins une réponse partielle chez un patient. Les auteurs ont discuté toutefois d'analyses *post hoc* ayant été effectuées. Ces analyses étaient basées sur les critères de réponses différents, soit ceux de l'*International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*, publiés après le début de la présente étude⁵. Ces derniers sont maintenant les critères de référence utilisés dans les nouvelles études. Les résultats de réponse complète présentés selon cette méthode sont d'ailleurs supérieurs : 33 % pour le groupe bortezomib et 4 % pour

le groupe témoin. Il faut par contre être prudent lors de l'interprétation des résultats extrapolés selon ces critères, car ils diffèrent de ceux pour lesquels l'étude a été bâtie initialement.

Le myélome multiple est une maladie qui est habituellement traitée avec plusieurs lignes de traitement^{2,3}. Le laps de temps prolongé qui précède le traitement subséquent démontre que la durée de réponse au traitement est intéressante et retardera le début des traitements suivants. Le laps de temps médian qui précède la thérapie suivante n'a pas encore été atteint pour le groupe bortezomib, alors que la moitié des patients du groupe témoin a reçu un traitement après 20,8 mois. Il est à noter que 45 % des patients du groupe témoin qui ont nécessité un autre traitement ont reçu du bortezomib. Cette donnée aurait pu jouer en défaveur du bortezomib, mais on note tout de même une différence de survie entre les groupes.

Après un suivi médian de 16,3 mois, les deux groupes n'ont pas atteint la survie médiane. Par contre, 13 % des patients du groupe bortezomib et 22 % des patients du groupe témoin sont décédés, ce qui est statistiquement significatif. En d'autres termes, en traitant 11 patients avec la combinaison à base de bortezomib, on pourrait éviter un décès. Un suivi plus long permettra d'évaluer si ces résultats persistent dans le temps. D'ailleurs, au moment d'analyser les données, 14 % des patients du groupe bortezomib et 10 % des patients du groupe témoin recevaient toujours la thérapie. Plusieurs analyses de sous-groupes ont été effectuées. Elles ne seront pas discutées ici, car elles n'étaient pas toutes prévues dans l'analyse initiale.

Le bortezomib n'est pas dépourvu d'effets indésirables. Le taux global d'effets indésirables était de 46 % pour le groupe bortezomib et de 36 % pour le groupe témoin. La neuropathie périphérique a été rapportée plus souvent chez les patients recevant le bortezomib (44 % versus 5 %), particulièrement pour les grades 3 et 4 (13 % versus 0), soit des neuropathies interférant avec les activités quotidiennes ou la perte de fonctions sensorielles. Les auteurs rapportent toutefois que 74 % des patients ont vu ces effets disparaître ou diminuer à un grade moindre en moins de deux mois après l'arrêt du traitement. Cet effet est important compte tenu que les autres modalités de traitement ultérieures (thalidomide, lenalinoimide, vincristine) causent également des neuropathies. Les neuropathies causées par le bortezomib affectent sensiblement la qualité de vie des patients⁶. Une évaluation de la qualité de vie aurait été effectuée chez les patients de l'étude, mais aucun résultat n'est rapporté. Ces données auraient été intéressantes compte tenu que ces patients sont dans un contexte de première intention de traitement et qu'ils peuvent compter sur un avantage de survie. On a plus fréquemment rapporté d'autres effets liés au bortezomib : effets gastro-intestinaux, fièvre, fatigue, anorexie, asthé-

nie, rash et œdème périphérique. Quinze pour cent des patients du groupe bortezomib et 14 % du groupe témoin ont abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables. Il n'est pas mentionné quels effets indésirables auraient causé les abandons.

Depuis quelques années, d'autres études ont également démontré un avantage en ajoutant la thalidomide ou, plus récemment, le lenalinomide (étude de phase II) à la combinaison de melphalan et de prednisone⁷⁻⁹. Trois combinaisons semblent donc supérieures à l'association de melphalan et de prednisone classique. Des combinaisons à base de thalidomide ou de lenalinomide et de dexaméthasone ont également montré des résultats intéressants en première intention de traitement^{10,11}. Des comparaisons entre ces nouvelles modalités n'ont toutefois pas encore été effectuées. La disponibilité de ces différents agents au Québec guidera probablement le choix pour l'instant. La thalidomide n'est pas commercialisée au Canada mais est toutefois disponible par le truchement du programme d'accès spécial. Le lenalinomide a reçu son avis de conformité en octobre 2008, comme traitement en association avec la dexaméthasone, mais seulement pour le traitement de deuxième intention du myélome multiple¹². Son remboursement par la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) a également été refusé pour une autre indication (syndrome myélodysplasique) et n'a pas été évalué pour le traitement du myélome multiple¹³. L'accessibilité de ces deux molécules demeure donc limitée. Les résultats positifs de l'étude VISTA permettront donc d'utiliser le bortezomib en association avec le melphalan et la prednisone, ce qui améliore l'efficacité du traitement des patients atteints de myélome multiple. D'ailleurs, sur la base de ces données, Santé Canada a émis, en septembre 2008, un avis de conformité pour l'utilisation du bortezomib en association pour le traitement de première intention du myélome multiple chez des patients non admissibles à la chimiothérapie intensive¹⁴. Cette indication n'est toutefois pas inscrite à la Liste de médicaments-Établissement de la Régie de l'assurance maladie du Québec en date de mars 2009¹³. Le bortezomib est commercialisé et utilisé au Canada depuis 2005 pour le traitement, en monothérapie, du myélome multiple récidivant ou réfractaire¹⁴.

En conclusion, l'étude VISTA démontre un avantage clair de survie sans progression de la maladie et de survie globale avec l'utilisation du bortezomib en association avec la combinaison melphalan-prednisone pour des patients atteints de myélome multiple qui ne peuvent bé-

néficier d'une chimiothérapie intensive accompagnée du soutien de cellules souches hématopoïétiques. Un suivi à plus long terme confirmera les résultats de survie publiés. Cette nouvelle thérapie devra un jour être comparée à d'autres nouvelles thérapies de première intention, mais on peut d'ores et déjà affirmer que la combinaison melphalan-prednisone n'est plus un premier choix de traitement.

Pour toute correspondance :

Nathalie Letarte

Département de pharmacie

CHUM, Hôpital Notre-Dame

1560, rue Sherbrooke est

Montréal (Québec) H2L 4M1

Téléphone : 514 890-8008, poste 27204

Télécopieur : 514 412-7814

Courriel : nathalie.letarte.chum@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M et coll. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Eng J Med* 2008;359:906-17.
2. Munshi NC, Tricot G, Barlogie B. Plasma cells neoplasms. Dans: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, rédacteurs. *Cancer principles and practice of Oncology*, 7e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 2465-99.
3. National Comprehensive Cancer Network Clinical Guidelines in Oncology. Multiple myeloma. Version 2.2009. [En ligne]. <http://www.nccn.org> (site visité le 25 octobre 2008).
4. Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2008, Toronto, Canada, 2008. 113 p.
5. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K et coll. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.
6. Argyriou AA, Iconomou G and Kalofonos H. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008;112:1593-9.
7. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B et coll. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-18.
8. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V et coll. Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomised controlled trial. *Blood* 2008;112:3107-14.
9. Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, Di Raimondo F, Giuliani N et coll. Melphalan, prednisone and lenalinomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007;25:4459-65.
10. Dimopoulos MA, Kastritis E. Thalidomide plus dexamethasone as primary therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;5:690-1.
11. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, Fonseca R, Vesole D, Williams M et coll. A randomised trial of lenalinomide plus high-dose dexamethasone versus lenalinomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2007;110:31a.
12. Santé Canada. Avis de conformité Revlimid. [En ligne]. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/index-fra.php> (site visité le 25 octobre 2008).
13. Liste de médicaments-Établissement. Gouvernement du Québec. 18 février 2009. [En ligne]. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/lois/liste_med_etab.shtml (site visité le 20 mars 2009).
14. Santé Canada. Avis de conformité Velcade. [En ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/index-fra.php> (site visité le 25 octobre 2008).